

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 62807 B1

6(51) C 07 D 209/18

C 07 D 209/24

A 61 K 31/40

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 100325

(22) Заявено на 30.01.96

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 19503159 (32) 01.02.95 (33) DE
19513716 11.04.95 DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 30.08.96

(45) Отпечатано на 31.08.2000

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 31.08.2000

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентопритежател(и):

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
LEVERKUSEN (DE)

(72) Изобретател(и):

Matthias Mueller-Gliemann
Solingen
Ulrich Mueller
Wuppertal (DE)

Martin Beuck

Milford (US)

Siegfried Zaiss

Wuppertal

Christoph Gerdes

Leverkusen

Anke Domdey-Bette

Hueckeswagen

Rudi Gruetzmann

Solingen (DE)

Stefan Lohmer

Milano (IT)

Stefan Wohlfeil

Hilden

Oezkan Yalkinoglu

Wuppertal (DE)

James Elting

Madison

Dirk Denzer

Wuppertal (DE)

(74) Представител по индустриска
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

BG 62807 B1

(54) ЗАМЕСТЕНИ ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗ-
ВАНЕТО ИМ

(57) Производните се получават при взаимодействие на съответни карбонови киселини със
съответните амиини, в даден случай в присъствие на помощни средства. Заместените индолови
производни са подходящи за приложение като активни вещества в лекарствени средства, по-
специално за лечение на атеросклероза и на рестеноза.

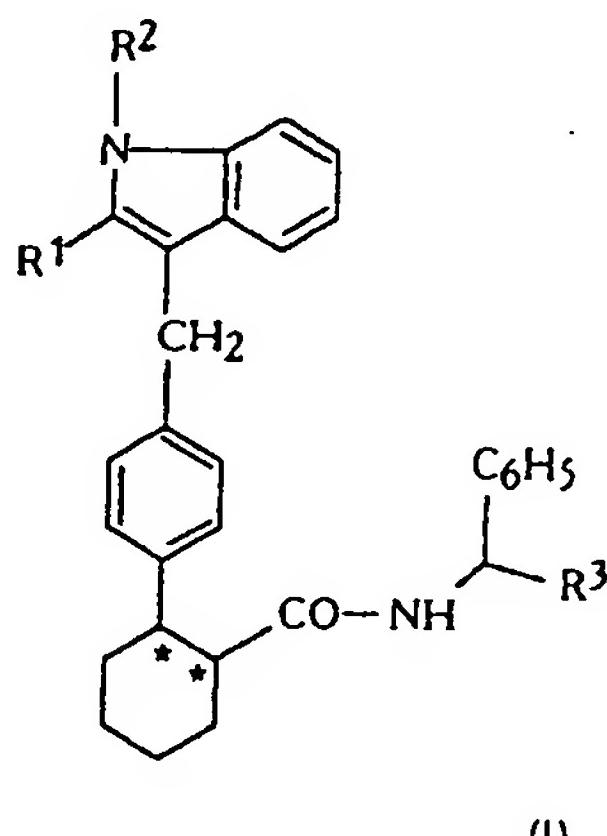
(54) ЗАМЕСТЕНИ ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

Област на техниката

Изобретението се отнася до индолови производни, метод за получаването им и тяхното използване като лекарствени средства, по-специално за лечение на артериосклероза и на рестеноза.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до заместени индолови производни с обща формула



в която R_1 е фенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, R_2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 8 въглеродни атома, или водород, R_3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и до солите на тези производни.

Заместените индолови производни съгласно изобретението могат да бъдат под формата на техни соли. Общо взето, тук се имат предвид солите с органични или неорганични бази или с киселини.

Съгласно изобретението се предпоставят физиологично приемливите соли. Физиологично приемливите соли на съединенията могат да бъдат солите на веществата съгласно изобретението с минерални киселини, карбонови киселини или сулфонови

киселини. Особено предпочитани са, напр. солите с минерални киселини като хлороводородна, бромоводородна, сярна, фосфорна, метансулфонова, етансуленова, толуенсуленова,ベンзенсуленова, нафталенди суленова, оцетна, пропионова, млечна, винена, лимонена, фумарова, малеинова или бензоен киселини.

Физиологично приемливите соли могат да бъдат също и метални или амониеви соли на съединенията съгласно изобретението, които съдържат една свободна карбоксила група. Особено предпочитани са, например, солите с натрий, калий, магнезий или калций, както и амониевите соли, образувани с амоняк или органични амиини, като напр. этиламин, ди- или съответно триетиламин, ди- или, съответно триетаноламин, дициклохексиламин, диметиламиноетанол, аргинин, лизин, етилендиамин или 2-фенилетиламин.

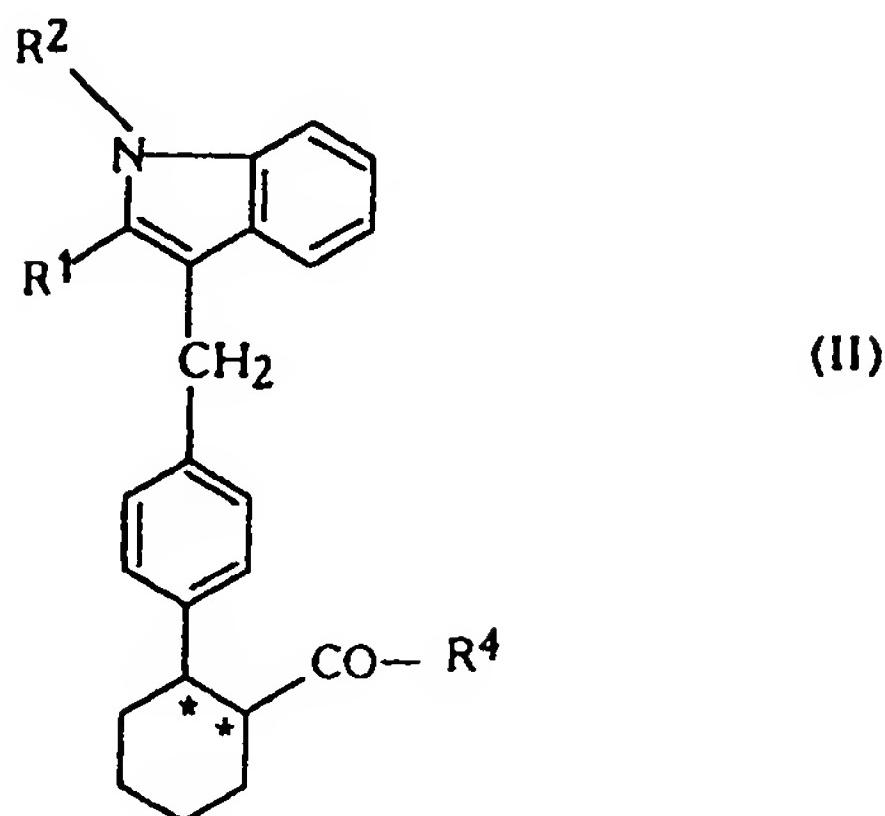
Съединенията съгласно изобретението могат да съществуват в стереоизомерни форми, които се отнасят, както предмет към огледалния си образ (под формата на енантиомери), или които не се отнасят изцяло, както предмет на огледалния образ (под формата на диастереомери). Изобретението се отнася както до енантиомерите или диастереомерите, така и до всякакви техни смеси. Рацемичните форми, както и диастереомерите могат да бъдат разделени на техните стереоизомерни съставни части по по-знат начин.

Предпочитани са съединенията с обща формула (I), в която R^1 е фенил, циклопропил, циклопентил, циклохексил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 4 въглеродни атома, R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 6 въглеродни атома, или водород, R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

Особено предпочитани са съединенията с обща формула (I), в която R^1 е фенил, циклопропил, етил, изопропил или п-бутил, R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, или водород, R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

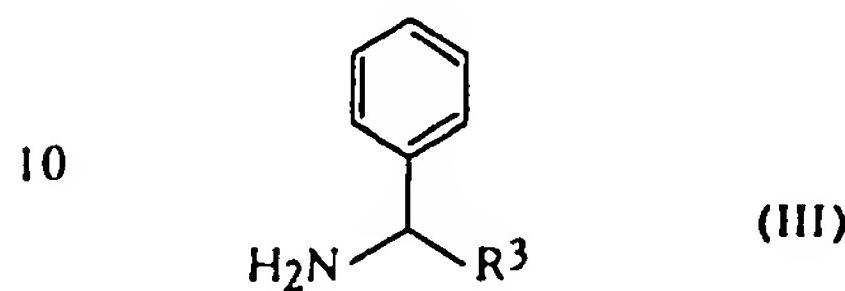
Съединенията съгласно изобретението с обща формула (I) се получават при осапун-

ване на съединение с обща формула (II)



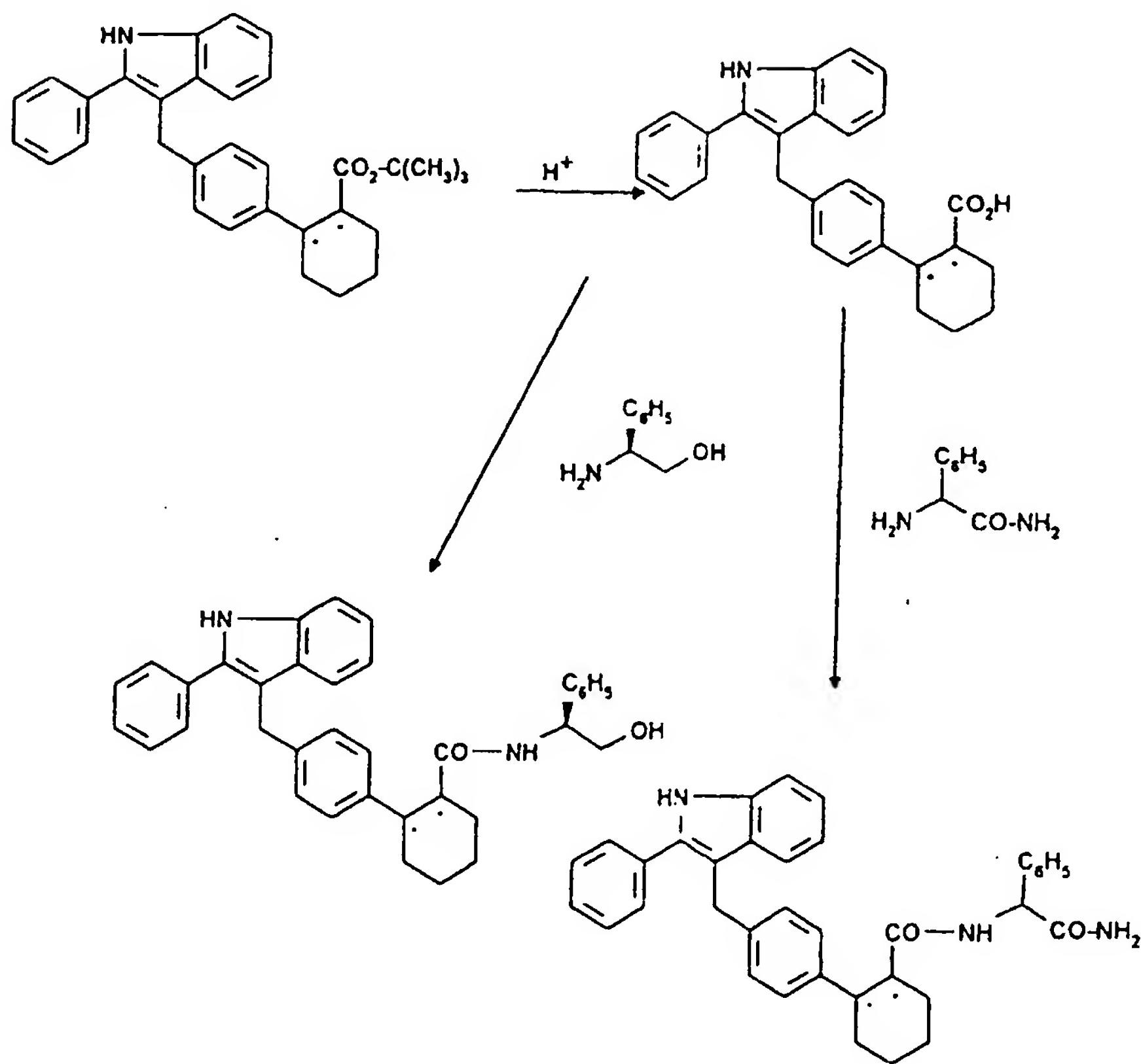
в която R^1 и R^2 имат посочените значения и R^4 означава C_{1-4} -алокси група с права

или разклонена въглеродна верига, или хидрокси група и получената киселина, в даден случай след предварително активиране взаимодейства в инертен разтворител в присъствие на база и/или на дехидратизиращо средство с производно на фенилглицина с обща формула (III)



в която R^3 има посоченото по-горе значение.

15 Методът съгласно изобретението може да протече примерно по изложената по-долу схема:



Като разтворители за провеждане на метода са подходящи обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Такива са за предпочитане етери, като диетилетер, диоксан, тетрахидрофуран, гликолдиметилетер, или въглеводороди, като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклохексан или фракции от земно масло, или халогенирани въглеводороди, като дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 10 дихлоретилен, трихлоретилен или хлорбензен, или оцетни естери, триетиламин, пиридин, диметилсулфоксид, диметилформамид, триамид на хексаметилфосфорната киселина, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Може 15 също да се използват смеси от посочените разтворители. Предпочитани разтворители са дихлорметан, тетрахидрофуран и диметилформамид.

Като бази за провеждане на метода 20 съгласно изобретението могат да се използват неорганични или органични бази. Към тях принадлежат за предпочитане алкални хидроксили, като напр. натриев или калиев хидроксид, алкалометални хидроксили, бариев 25 хидроксид, алкални карбонати, натриев, калиев или цезиев карбонат, алкалоземни карбонати, калциев или алкални или алкалоземни алкохолати, натриев или калиев метанолат, натриев или калиев етанолат или 30 калиев-трет.бутилат, или органични амиини (триалкил(C_1-C_6)амини, триетиламин, или хетероцикли, като 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, диаминопирдин, метилпиперидин или морфолин. Може 35 също като бази да се използват алкални метали, като натрий или техни хидриди, като натриев хидрид. За предпочитане, се използват натриев хидрид, калциев карбонат, триетиламин, триметиламин, пиридин, калиев-трет.бутилат, DBU или DABCO.

В общия случай базата се използва в количество от 0,05 до 10 mol, за предпочитане от 1 до 2 mol спрямо 1 mol от съединението с 45 формула II.

Методът съгласно изобретението се провежда, обикновено, при температури в граници от -50°C до $+100^{\circ}\text{C}$, за предпочитане от 30°C до $+60^{\circ}\text{C}$. 50

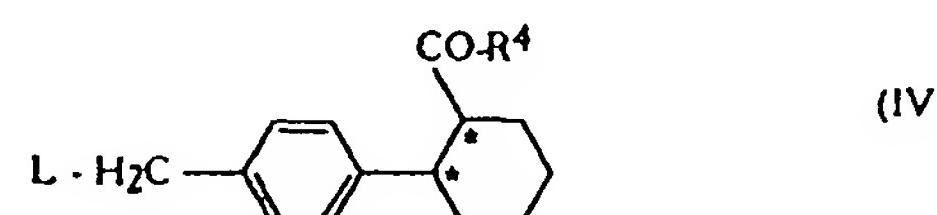
Той протича обично при нормално налягане. Възможно е, обаче да се проведе

при повишено или при понижено налягане (напр., в граници от 0,5 до 5 bar).

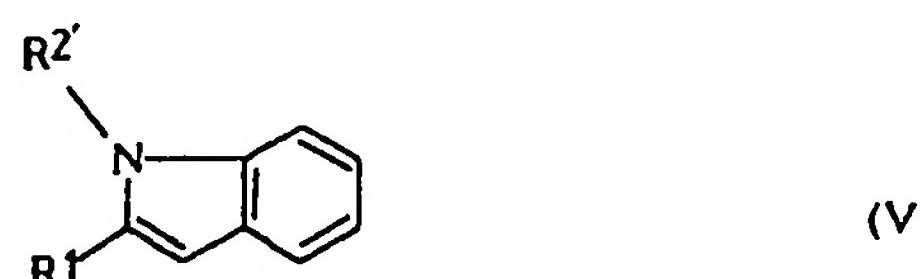
Амидирането може в даден случай да се проведе по време на етапа на активиране до киселинен халогенид или смесен анхидрид, които могат да се получат от съответната киселина при взаимодействие с тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен пентахлорид, фосфорен трибромид или оксалихлорид или хлорид на метансулфоновата киселина.

Като реагенти за провеждане на дехидратирането са подходящи карбодииими, като напр. диизопропилкарбодииimid, дициклохексилкарбодииimid или N-(3-диметиламинопропил)-N'-етилкарбодииimid хидрохлорид, или карбонилни съединения, като карбонилдииimidазол или 1,2-оксазолови съединения, като 2-етил-5-фенил-1,2-оксазол-3-суфонат, или анхидрид на пропанfosфона киселина, или изобутилхлороформиат, или бензотриазолилокси-трист-(диметиламино)fosфониев хексафлуорофосфат, или дифенилестерен амид на фосфорната киселина, или хлорид на метансулфоновата киселина, в даден случай в присъствие на база, като триетиламин или N-етилморфолин, или N-метилпиперидин, или дициклохексилкарбодииimid и N-хидроксисукцинимид.

Съединенията с формула (II) са нови и се получават, когато съединение с обща формула



в която L е типична, напускаща група, като напр. хлор, бром, йод, тозилат или мезилат, за предпочитане бром и R⁴ е C₁₋₄-аткоси група с права или разклонена въглеродна верига или карбокси група, взаимодейства първоначално със съединение с обща формула



в която R¹ има посочените по-горе значения и R^{2'} означава водород, в инертен разтворител, в даден случай в присъствие

на база и в случай, когато R^2 е различно от водород след това се провежда алкилиране по познатите методи.

Като разтворители и бази могат да се използват посочените по-горе разтворители и бази, като се предпочита използването на диметилформамид и калиев трет.бутилат.

Алкилирането се провежда, обикновено, в един от споменатите разтворители, за предпочитане в диметилформамид при взаимодействие с C_{1-8} -алкилхалогениди, за предпочтане йодиди при температура в граници от $0^\circ C$ до стайна температура при нормално налягане.

Съединенията с формула (III), (IV) и (V) са известни.

Съединенията съгласно изобретението с обща формула (I) проявяват непредвидим ценен спектър на фармакологична активност.

Съединенията с формула (I) инхибират по неочекван начин пролиферацията на гладките мускулни клетки. Поради това те могат да се използват за третиране на артериосклероза и на растеноза.

Изследване на инхибирането на пролиферацията на гладките мускулни клетки със съединения съгласно изобретението

За изследване на антитромолифериращото действие на съединенията се използват гладки мускулни клетки, които са получени от аортата на прасе чрез техника на медицинска експлантация /R.Ross., J.Cell. Biol. 50, 172, 1971/. Клетките се слагат в подходящи съдчета за култивиране, обикновено съдове с 96 гнезда и се култивират в продължение на 2-3 дни в среда "Medium 199", съдържаща 7,5% FCS и 7,5% NCS, 2 mM L-глутамин и 15 mM HEPES при pH 7,4 в 5% въглероден диоксид при температура $37^\circ C$. След това чрез отнемане на серума в продължение на 2-3 дни клетките се синхронизират и тогава чрез серума или други фактори се стимулират към растеж. Едновременно с това се прибавят съединенията за изследване. След 16-20 h се добавя 3H -тимидин и след още 4 h се определя вграждането на това вещество в клетките на преципитирана с трихлороцетна киселина ДНК. За определяне на IC_{50} -стойностите се изчислява концентрацията на активното вещество, което

при последователно разреждане причинява половината от максималното задържане на предизвиканата с 10% FCS тимидинова корпорация.

Таблица А

| Пример № | IC_{50} (nM) |
|----------|----------------|
| 3 | 0,02 |

Изследване на инхибирането на с-fos генната експресия на гладки мускулни клетки със съединения съгласно изобретението

Изследва се антитромолифериращото действие на съединенията, от гледна точка на предизвикана от serum и фактори на растежа сигналтрансдукция и индукция на с-fos гenna експресия в преносните линии на клетките на гладките мускули. Като преносител, при това, служи луцифераза, чиято експресия се направлява от човешки с-fos промотор. Системата с-fos промотор/луцифераза е стабилно интегрирана в хромозомна ДНК на клетъчните линии на гладките мускули при плъхове A 10 (ATCC CRL 1476). Преносните клетки се поставят в съд с 96 гнезда и се култивират в продължение на 1-2 дни в среда, съдържаща serum (D-MEM с 10% FCS, 2 mM L-глутамин и 15 mM HEPES, pH 7,4) в 5% въглероден диоксид при температура $37^\circ C$. За подтискане на с-fos промоторната активност върху основните стойности клетките се блокират чрез изтегляне на serum за 24 h. След това се прибавят изследваните съединения и клетките се стимулират към индукция на активността на луциферазата с помощта на FCS или растежни фактори. След този период на третиране (4 h) клетките се извличат и техните екстракти се използват за да се определи луциферазата. IC_{50} -стойностите се изчисляват от концентрациите на активните вещества, които при последователно разреждане на активираното вещество причиняват половината от максималното задържане на предизвиканата чрез стимулите в даденото време активност на луцифераза.

Изследване *in vivo* на задържането на пролиферацията на клетките на васкуларните гладки мускули в модел на продухвана с въздух сънна артерия на плъх

Изследването *in vivo* на задържане на пролиферацията на клетки на васкуларните гладки мускули в модел на продухвана с въздух сънна артерия на плъхове се извършва по малко модифициран метод на Fishman et al., 5 (Lab. Invest. 32, 339-351, 1975), като операцията на животните се извършва под Nembutal®-анестезия. Дясната Arteria carotis communis се оставя свободна и се затваря с две клеми в каудалния край на разстояние 10 от черепа около 1,5 см. Едната канюла се въвежда в краищния край на този сегмент от артерията, а каудалният край се перфорира чрез пробождане с игла. След промиване с физиологичен разтвор с натриев хлорид през 15 сегмента се пропуска поток от въздух (25 ml/min в продължение на 4 min). След това клемите се отстраняват, кървенето се намалява чрез леко притискане и мястото на операцията се затваря в кламери за затваряне на 20 рани. Животните се убиват осем дни след операцията и се изваждат продухваните с въздух, както и съответно контролни контраплатерални сигменти от артерията.

Прилагането на съединенията за из- 25 следване съгласно изобретението става по няколко начина: (p.o., i.v., i.p., s.c.) и започва два дни преди операцията, като прилагането им продължава след това през целия период на изследването (времето на приложение е 30 общо 10 дни).

Индуцираната с въздух пролиферация на клетки на гладката мускулатура се определя чрез съдържанието на ДНК в сегмент от артерията по метода на Helms et al., (DNA 35 43 p 39-49, 1985). За целта късчета от артерията се разграждат ензимно с К протеиназа, изолира се получената ДНК и се определя флуорометрично с бисбензимид (като стандарт се използва ДНК от сперма на херинга). 40 Съдържанието на ДНК в артериалните съдове се изразява накрая като µg ДНК за mm от артерията.

За установяване на антитролифериращата активност на съединенията съгласно 45 изобретението в гърлената артерия на плъховете се въвежда балонен катетър, който се надува и вътрешната повърхност на кръвоносния съд се наранява от движението на катетъра. / Clowes A.W., et al., Lab. Invest, 50 Vol. 49, No. 3, p. 327, 1983/. Това нараняване предизвиква нова пролиферация на клетките

на гладките мускули, което води до получаване на стеноза. Измерването на стесняването на съдовете при животните се извършва след около 2 седмици с хистологично обработване на кръвоносните съдове, при което се измерва площта на напречното сечение на пролифериращите тъкани на кръвоносните съдове.

Новите съединения могат да се приготвят в обичайните форми, като таблети, дражета, хапчета, гранулати, аерозоли, сиропи, емулсии, суспензии и разтвори, като се използват инертни, нетоксични, фармацевтично подходящи носители или разтворители. При това терапевтично активното вещество обикновено е в концентрация от 0,5 до 90% тегл., спрямо общото тегло на сместа, т.е. в количества, които са достатъчни да достигнат необходимите дозировки.

Формите за приложение, например се получават чрез разреждане на активното вещество с разтворители и/или носители, в даден случай при използване на емулгатори и/или средства за диспергиране, при което напр. в случай на използване на вода като разредител в даден случай може да се използва органичен разтворител като помагащо разтварящо средство.

Приложението се извършва по обичайния начин, за предпочитане орално или парентерално, особено под езика или интравенозно.

В случай на парентерално приложение могат да се използват разтвори на активните вещества при въвеждане на подходящи течни носители.

В общи линии се оказа подходящо при интравенозно приложение количеството на активното вещество да бъде от 0,001 до 20 mg/kg, за предпочитане от 0,01 до 5 mg/kg телесно тегло, за да се постигне желания резултат, и при орално приложение дозировката обикновено е от 0,01 до 50 mg/kg, за предпочитане от 1 до 10 mg/kg телесно тегло.

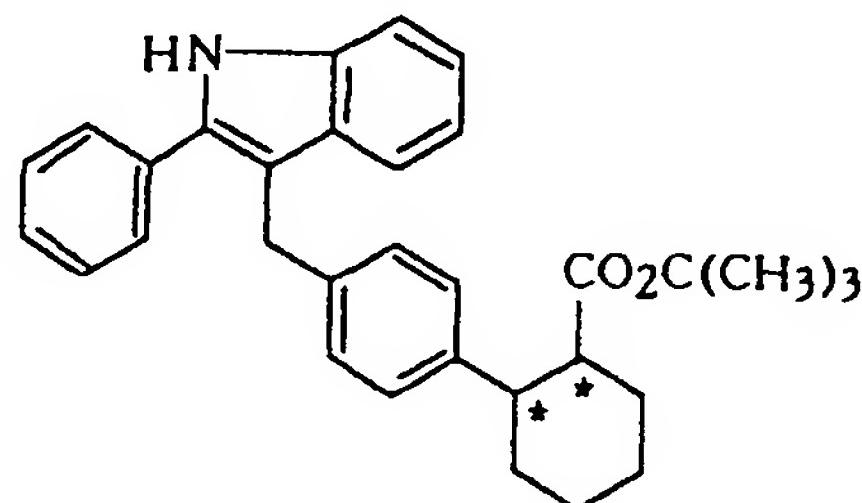
Въпреки това в даден случай е необходимо да се направи отклонение от посочените количества, по-специално в зависимост от телесното тегло, съответно от вида и начина на приложение, от индивидуалното възприемане на лекарството, от вида на неговата форма за приложение и времето, съответно интервалите, в които се осъществява

приложението. Така в някои случаи може да е достатъчно да се постигне ефект с по-малко от посоченото минимално количество, докато в други случаи трябва да се надвишат количествата посочени за максимални. В случай 5 на приложение на по-големи количества може да се препоръча те да се разпределят на няколко приема през деня.

Примери за приложение на изобретението 10

Получаване на изходните съединения

Пример 1. Трет.бутилестер на транс-2-[4-(2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбоновата киселина

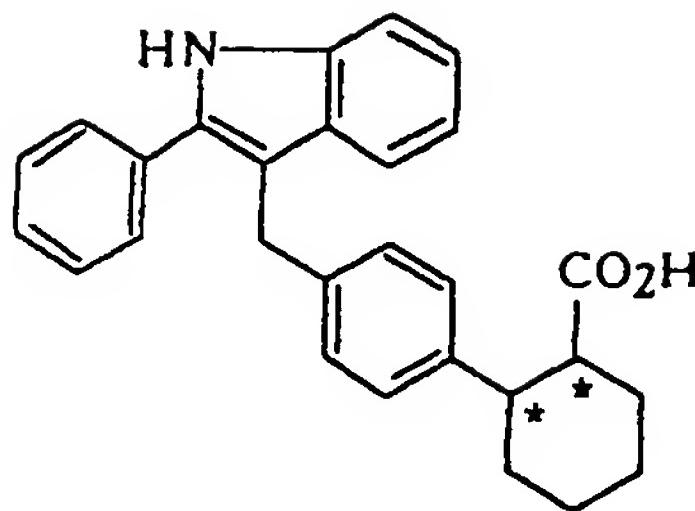


Разтвор на 2,8 g (25 mmol) трет.бутил в 20 ml диметилформамид се прибавя на капки при температура 0°C към разтвор на 5,1 g (25 mmol) 2-фенилиндол и се бърка в продължение на 30 min. След това се прибавя на капки в продължение на 30 min разтвор на 13,4 g (25 mmol, 60%-ен) трет.бутилестер на транс-2-(р-бромметилфенил)циклохексан-1-карбонова киселина в 130 ml диметилформамид и реакционната смес се оставя една нощ при стайна температура. След изпаряване на разтворителя остатъка се обработва със смес от диетилов етер и вода, получената утайка се отстранява и извлекът се екстрагира трикратно с диетилов етер. След изсушаване на екстракта над натриев сулфат и концентриране продуктът се пречиства през силикагел 6- (елуент петролев етер/етилацет = 10/1). 30

Добив: 2,21 g (19% от теоретичния).

$R_f = 0,27$ (петролев етер/етилацетат = 10/1).

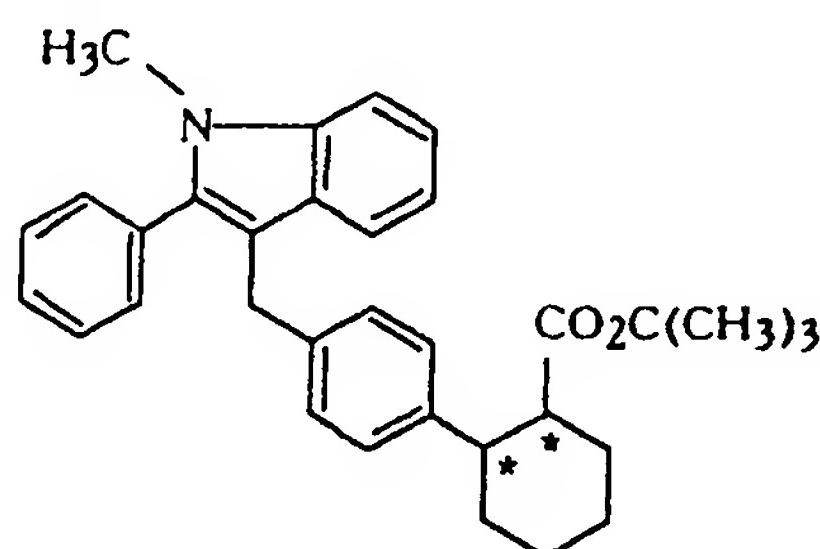
Пример 2. Транс-2-[4-(2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонова киселина 45



Разтвор на 2,2 g (4,7 mmol) от съединението, получено в пример 1 в 15 ml дихлорметан се бърка с 15 ml трифлуороцетна киселина в продължение на 2 h при стайна температура. След концентриране на реакционната смес остатъкът се обработва двукратно с диетилов етер, отново се концентрира, след което остатъкът отново се разтваря в диетил етер и се екстрагира последователно с 0,5 N натриева основа и след това два пъти с вода (pH 5). Обединените водни фази се подкистват с 1 N оцетна киселина до pH 4 и се екстрагират двукратно с етилацетат. Обединените етилацетатни екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират.

Добив: 1,8 g (100% от теоретичния
 $R_f = 0,31$ (дихлорметан/метанол/амоняк = 9/1/0,1).

Пример 3. Трет.бутилестер на транс-2-[4-(1-метил-2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонова киселина



0,4 g (13,2 mmol) натриев хлорид (80%) се сусpendира в 20 ml диметилформамид, охлажда се до 0°C и се прибавя на капки към разтвор на 5,6 g (12 mmol) от изходното съединение, получено в пример 1 в 50 ml диметилформамид. След разбъркване в продължение на 30 min се прибавя на капки 2,0 g (14,4 mmol) метилиодид. След разбъркване в продължение на 1 h при 0°C реакционната смес бавно се затопля до стайна температура и се разбърква още 1 h при тази температура.

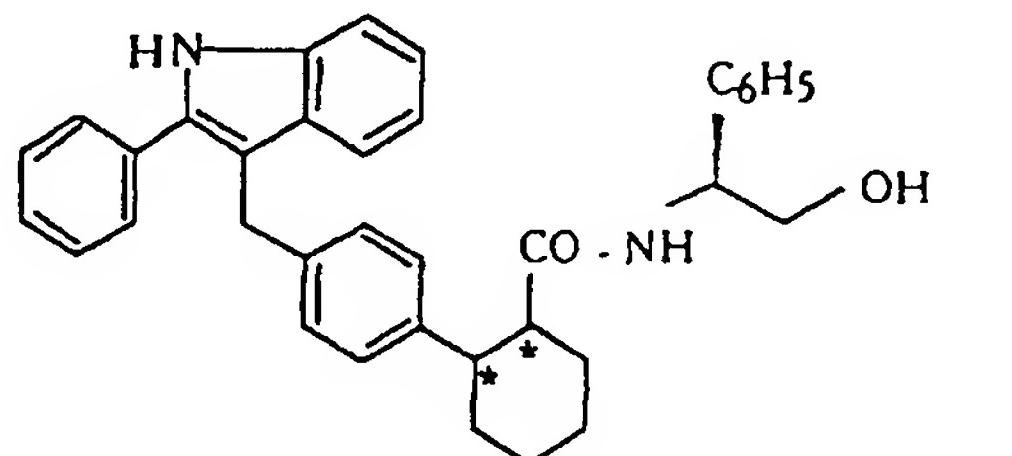
Реакционната смес се обработва внимателно с вода и след това се екстрагира трикратно етилацетат. Обединените органични фази се сушат над натриев сулфат и след филтриране и концентриране продуктът се пречиства чрез хроматография със силикагел 60 (елуент петролев етер/етилацетат = 10/1).

Добав: 1,2 g (40% от теоретичния).

R_f = 0,47 (петролев етер/етилацетат = 10/1). 10

Примери за получаване на крайните продукти

Пример 1. Транс-2-[4-(2-фенилиндол-15-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонил-(L-фенилглициноламид)



20

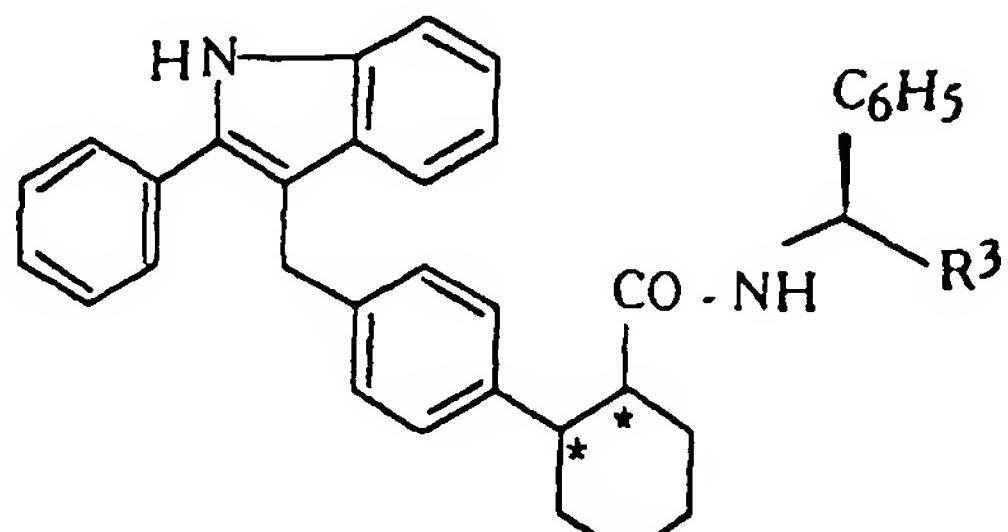
Разтвор на 0,14 g (1 mmol) L-фенилглицинол в 10 ml дихлорметан се прибавя под атмосфера на аргон към 0,41 g (1 mmol) от съединението, получено в пример 2 и 0,16 g 1-хидрокси-1Н-ベンзотриазол и сместа се охлажда до -10°C. Прибавя се 0,3 ml триетиламин (2 mmol) и 0,24 g (1,2 mmol) N-(3-диметиламинопропил)-N-етилкарбодииimid хидрохлорид и реакционната смес се бърка в продължение на една нощ при стайна температура. След разреждане с дихлорметан сместа се екстрагира с амониев хлорид, натриев бикарбонат, вода и натриев хлорид, изсушава се над натриев сулфат, концентрира се и се пречиства през силикагел 60 (елуент дихлорметан/етилацетат = 100/5).

Добав: 85,4 mg транс диа В (51,6% от теоретичния)

R_f = 0,44 (дихлорметан/метанол = 95/5).

По аналогичен на описания в пример 1 начин се получава съединението, дадена в таблица 1.

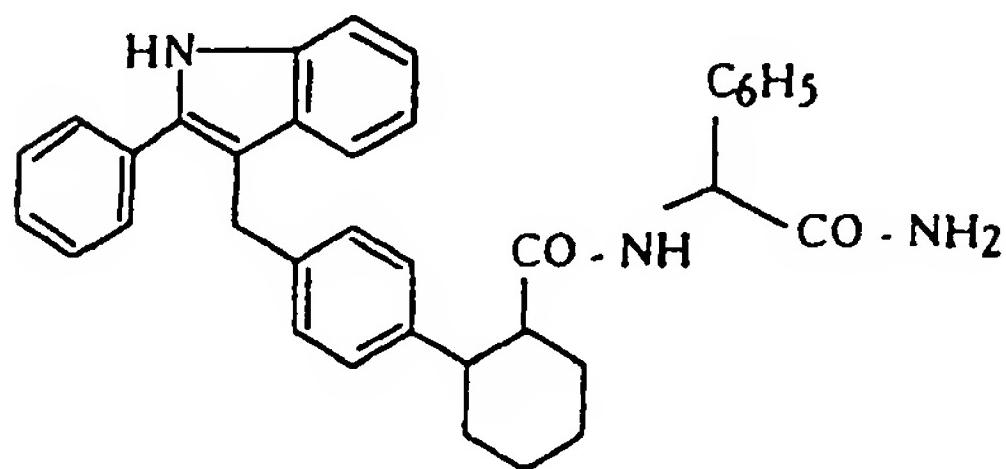
Таблица 1



(trans)

| Пример No | R^3 | Изомер | $R_f(LM)$ |
|--------------|----------|----------------|------------------------------------|
| 2 | CH_2OH | транс диа A(S) | 0.73 ($CH_2Cl_2/механол = 95/5$) |

Пример 3. Транс-2-[4-(2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонил-(фенилглицинамидо)амид

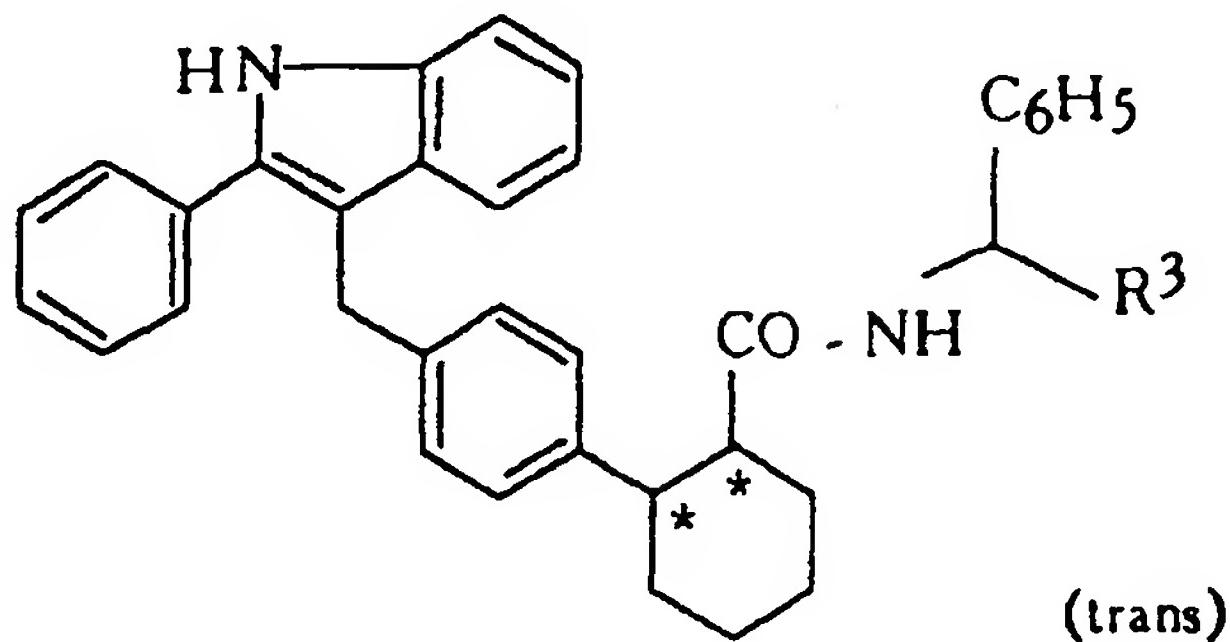


Суспензия на 0,16 g (mmol) фенилглицинат в 10 ml дихлорметан се прибавя към 0,41 g (0,1 mmol) от съединението, получено в пример 2 и 0,16 g 1-хидрокси-1Н-бензо-триазол и смеата се охлажда до -10°C. Прибавя се 0,3 ml триетиламин и 0,3 g N-(3-

диметиламинопропил)-N-етилкарбодииimid хидрохлорид и реакционната смес се бърка в продължение на една нощ при стайна температура. След разреждане с дихлорметан смес-
5 та се екстрагира с амониев хлорид, натриев бикарбонат, вода и натриев хлорид, органич-
ната фаза се изсушава над натриев сулфат, концентрира се и продуктът се пречиства през
10 силикагел 60 (елуент дихлорметан/етилов алкохол/амоняк = 100/5/0,1).

Добав: 0,29 mg транс диа В (51,6% от теоретичния)
 $R_f = 0,3$ (дихлорметан/метанол = 95/5).
По аналогичен на описания в пример
15 3 начин се получава съединението, дадено в таблица 2.

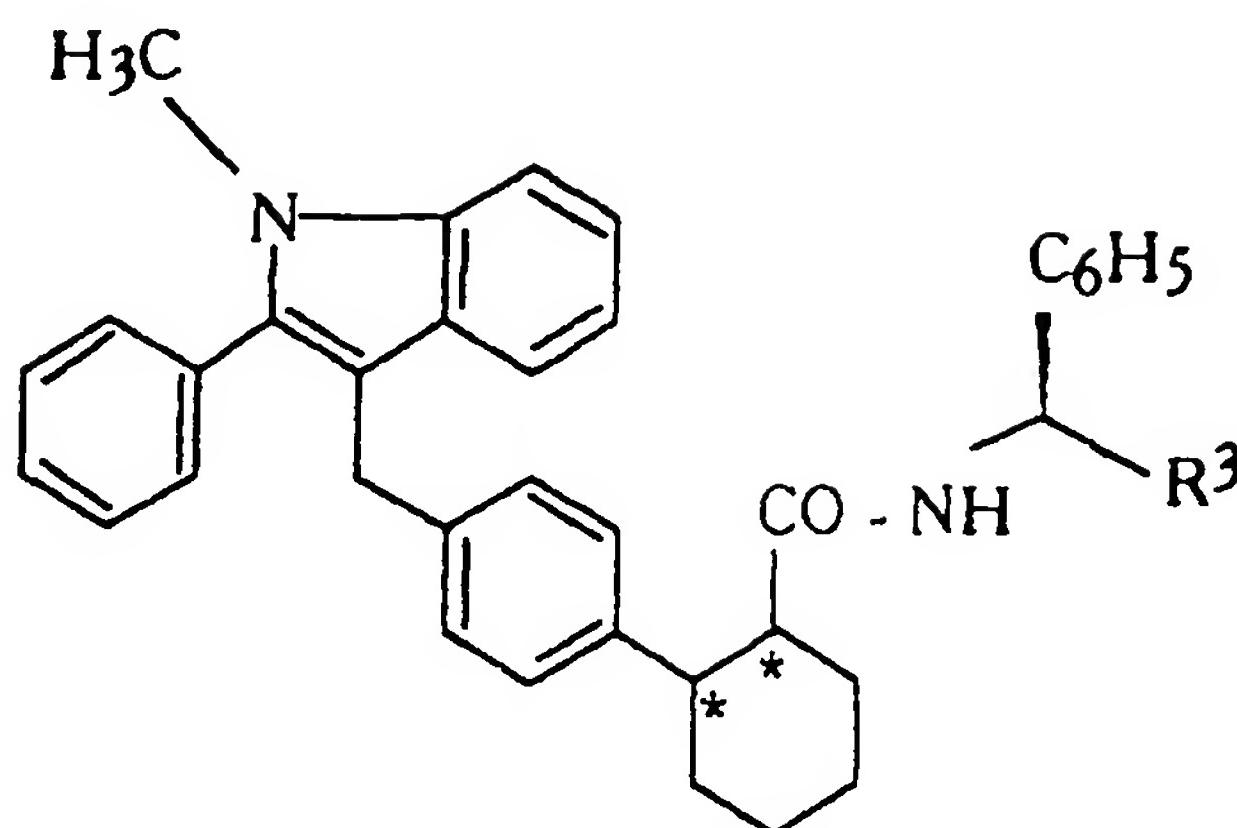
Таблица 2



| Пример No | R^3 | Изомер | $R_f(\text{LM})$ |
|--------------|-----------------|-------------|---|
| 4 | CONH_2 | транс диа А | 0.49 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{метанол} = 95/5$) |

По аналогичен на описания в пример 1 и 2 начин се получават съединенията, които са дадени в таблица 3.

Таблица 3

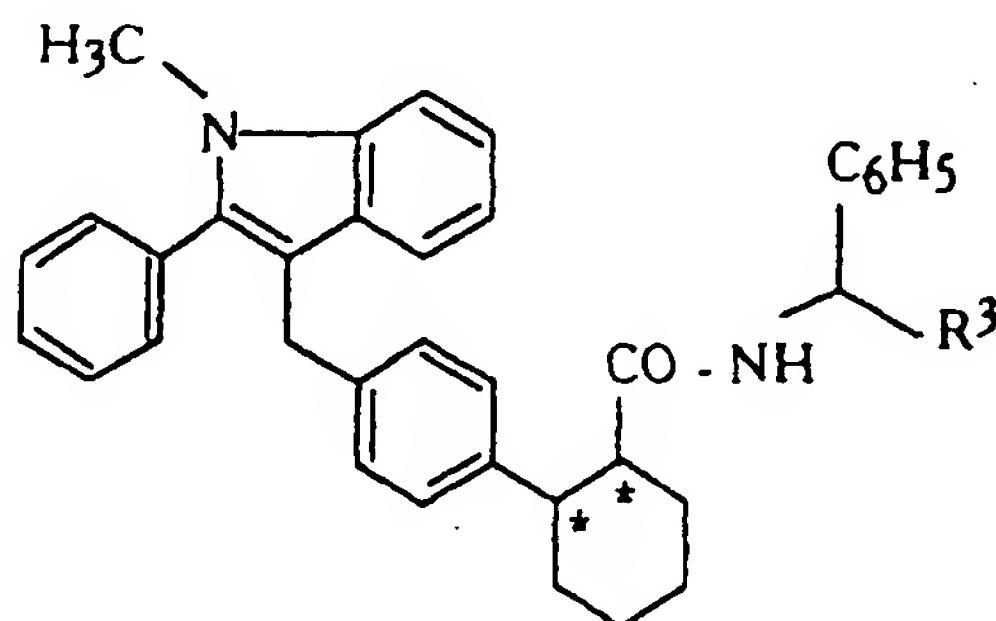


| Пример № | R^3 | Изомер | $R_f(LM)$ |
|----------|----------|-----------------|-------------------------------------|
| 5 | CH_2OH | транс диа А (S) | 0.59 (толуен/етил- ацетат = 1/1) |
| 6 | CH_2OH | транс диа В (S) | 0.31 (толуен/етил- ацетат = 1/1) |

По аналогичен на описания в пример 3 и 4 начин се получават съединенията, които са дадени в таблица 4.

30

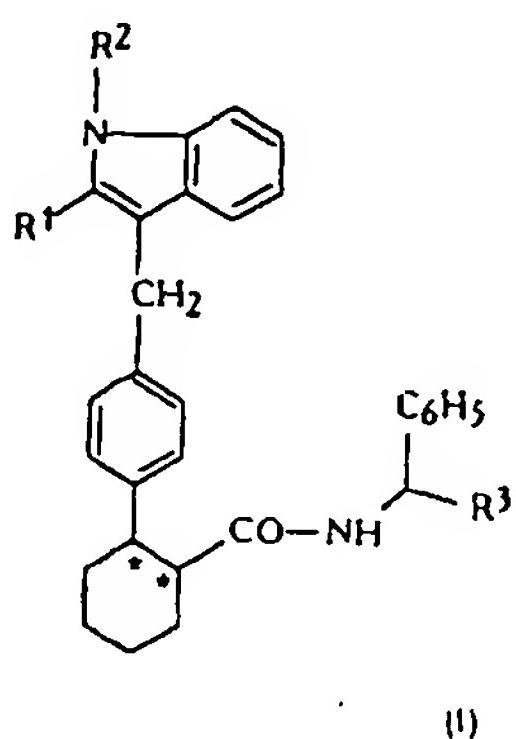
Таблица 4



| Пример № | R^3 | Изомер | $R_f(LM)$ |
|----------|----------|-------------|-------------------------------------|
| 7 | $CONH_2$ | транс диа А | 0.33 (толуен/етил- ацетат = 1/1) |
| 8 | $CONH_2$ | транс диа В | 0.15 (толуен/етил- ацетат = 1/1) |

Патентни претенции

1. Заместени индолови производни с обща формула



в която R^1 е фенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 8 въглеродни атома, или водород, R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези производни.

2. Заместени индолови производни с обща формула (I) съгласно претенция 1, в 25 която R^1 е фенил, циклопропил, цикlopентил, циклохексил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 4 въглеродни атома, R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 6 въглеродни атома, или водород, R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

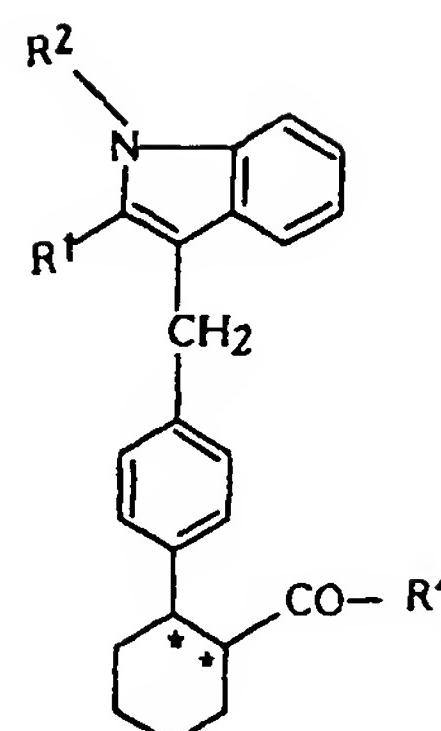
3. Заместени индолови производни с обща формула (I) съгласно претенция 1, в която R^1 е фенил, циклопропил, етил, изопропил или *n*-бутил, R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, или водород, R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

4. Заместени индолови производни съгласно претенции от 1 до 3, които се използват като лекарства.

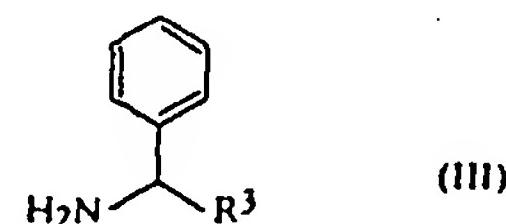
5. Метод за получаване на заместени индолови производни съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула

5

10



в която R^1 и R^2 имат посочените по-горе значения и R^4 означава C_{1-4} алкокси група с права или разклонена въглеродна верига или хидрокси група се подлага на осапуване и получената киселина, в даден случай след предварително активиране взаимодейства в инертен разтворител в присъствие на база и/или на дехидратизиращо средство с производно на фенилглицина с обща формула



в която R^3 има посоченото по-горе значение.

6. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа най-малко едно заместено индолово производно съгласно претенции от 1 до 3.

7. Лекарствено средство съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че се използва за лечение на артериосклероза и рестеноза.

8. Метод за получаване на лекарствено средство съгласно претенции 6 и 7, характеризиращ се с това, че заместени индолови производни се приготвят в подходяща форма за фармацевтично приложение, в даден случай с помощта на подходящи помощни средства и носители.

9. Използване на заместени индолови производни съгласно претенции от 1 до 3, за получаване на лекарствени средства.

10. Използване съгласно претенция 9, за получаване на лекарствени средства за лечение на артериосклероза и рестеноза.